

## 薬物動態からみた、がん医療における精神神経用薬の使い分け

福井大学医学部附属病院薬剤部

薬剤主任 矢野良一

副薬剤部長・講師 中村敏明

薬剤部長・教授 政田幹夫

〒910-1193 福井県吉田郡永平寺町松岡下合月 23-3

TEL (0776) 61-3111 (内線 3212)

Email: [yanor@u-fukui.ac.jp](mailto:yanor@u-fukui.ac.jp)

### Summary

がん患者の病態生理学的特徴や各薬物の薬物動態学的な特徴を理解し、がん患者の薬物療法全般をマネジメントできる能力が薬剤師に求められている。精神神経用薬の多くが肝臓でチトクロム P450 (CYP) によって代謝される肝代謝型薬物であり、がん患者に使用される機会の多い抗菌薬や抗真菌薬など併用薬による代謝阻害の影響を受けやすい。また、一部の抗うつ薬は強力な CYP 阻害薬であり、パロキセチンがタモキシフェンの効果を減弱するなど、がん治療の効果に悪影響を与える例も報告されているため、適切な管理が必要である。

### Key words

がん薬物療法、精神神経用薬、支持療法、緩和医療、薬物相互作用

## ■ はじめに

がん患者は診断前の検査受診段階から終末期までのあらゆる段階において精神医学的なサポートを必要としている。がん患者の不安、不眠、適応障害、うつ、せん妄などの症状・疾患に対して精神神経用薬を用いた薬物療法が適用される機会は多いと考える。そのような背景のもとで、がんの薬物療法と精神神経用薬剤が併用されるケースはますます増加してくるものと考えられる。さらに、精神神経用薬剤の中には、薬物相互作用について配慮が必要なものが多く含まれるため、がんの薬物療法と精神神経用薬の薬物相互作用について理解しておくことは大変重要である。

## ■ がん患者の生理学的変化と精神神経用薬の薬物動態

### 1. がん患者の病態生理学的特徴と薬物動態への影響

がん患者はその病態や治療に伴う医学的介入の影響によって健常人と異なる生理学的特徴を持つことがしばしばである(表1)。例えば、がん患者に見られる慢性的な炎症や低栄養、悪液質といった病態生理学的変化は薬物の分布や代謝に影響を与える可能性が考えられる。腫瘍による臓器の圧排は消化管閉塞、肝機能や腎機能の低下を引き起こす。がん性腹膜炎やがん性胸膜炎に伴う水分貯留は、薬物の分布に大きな影響を与える。さらに、外科的治療、放射線治療や薬物療法による臓器機能の低下や滅失、これらの治療に伴う種々の副作用も薬物動態に影響を及ぼす可能性がある。

また、一般に担がん患者の多くは高齢者であり、加齢に伴う生理機能の変化にも注意が必要である。例えば、胃酸分泌が低下し、胃内 pH が上昇すると薬物の吸収に影響を与える可能性がある。また、心機能低下や骨格

筋の筋量低下によって全身の血流が低下すると、肝臓や腎臓の臓器血流が減少するため、薬物の代謝や排泄が低下することが予想される。

## 2. 精神神経用薬の薬物動態学的特徴

精神神経用薬の大半が、主に肝臓のチトクロム P450 (CYP) で代謝され体内から消失する肝代謝型薬物である。肝代謝型薬物の全身クリアランスは、主に肝臓の代謝能力 (肝固有クリアランス) と肝血流によって規定される。一般的に、肝臓の代謝能力が大きな薬物 (肝抽出率 $>0.7$ ) では、肝臓への薬物の運搬速度によってクリアランスが規定される (肝血流律速)。一方、肝臓の代謝能力が小さな薬物 (肝抽出率 $<0.3$ ) では、代謝酵素の活性変動により肝クリアランスが変動する (肝固有クリアランス律速)。前者においては心機能の低下や肝硬変による肝血流減少が、後者においては薬物相互作用による代謝酵素の活性変動やタンパク結合率の変動が大きな影響となって表れやすく、注意が必要である。精神神経用薬のうち、特にがん患者に対して用いられる機会が多いと考えられる代表的な薬物について、その薬物動態学的な特徴を表2にまとめた<sup>1-9</sup>。

### (1) 睡眠薬・抗不安薬

ベンゾジアゼピン系薬物は CYP3A4 で代謝されるものが多い。がん患者の薬物療法ではアゾール系抗真菌薬などの CYP3A4 阻害薬が併用される機会も多く、薬物相互作用による作用時間の延長などに注意が必要である。その中で、ロラゼパムやロルメタゼパムは主にグルクロン酸抱合によって代謝され、薬物相互作用の影響を受けにくい特徴を有しており、併用薬剤によって使い分けを考慮する必要がある。

ゾルピデムは肝抽出率が小さく、代謝能依存型薬物である。ゾルピデムの代謝には CYP3A4 の寄与が大きいものと考えられる。ゾルピデムの体内動

態は年齢や性別により変化する。図1に示したように、ゾルピデム投与後の最高血中濃度は、若年者よりも高齢者、男性よりも女性において高く、AUCが大きくなることが報告されている<sup>10</sup>。したがって、高齢者や女性に使用する場合には少量から開始するなどの注意が必要である。

ラメルテオンはメラトニン受容体に作用する新しい薬理作用を持つ睡眠導入薬である。ラメルテオンは CYP1A2 により代謝されることが知られており、CYP1A2 の阻害薬であるフルボキサミンとの併用により代謝が阻害され、大幅な血中濃度上昇をきたす可能性があることから併用禁忌となっている。また、ラメルテオンの代謝には CYP2C9 や CYP3A4 の関与も知られており、これらの代謝酵素を阻害するフルコナゾールやケトコナゾールとの薬物相互作用も報告されている。

## (2) 抗うつ薬

### ① 三環系抗うつ薬

代表的な三環系抗うつ薬であるアミトリプチリン、イミプラミン、クロミプラミン、ノルトリプチリンは肝抽出率の小さな代謝能依存型薬物であり、体内からの消失には主に CYP2D6 や CYP2C19 が関与している。

### ② セロトニン選択的再取り込み阻害薬 (SSRI) およびセロトニン・ノルアドレナリン選択的再取り込み阻害薬 (SNRI)

SSRI は CYP 阻害作用を有するものが多い(表3)<sup>11</sup>。なかでもフルボキサミンは CYP1A2、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4 といった種々の分子種に対して阻害作用を有する。フルボキサミンの CYP 阻害作用を介した薬物相互作用は種々報告されており、添付文書上でも多くの薬剤が併用注意として挙げられている。セルトラリンは種々の CYP で代謝され、クリアランスが肝血流依存型の薬物であるため、薬物相互作用の影響を受けにくいと予想される。

### (3) 抗精神病薬

抗精神病薬の多くは、それ自体が薬物代謝酵素の活性に影響を与えることは少ないと考えられるが、CYP の基質として他の薬剤との併用時に薬物動態が変動する可能性があり、新たな併用開始時および、併用薬剤を中止する際には注意深く観察する必要がある。

## ■ がんの薬物療法と精神神経用薬との相互作用

### 1. がん薬物療法の総論

がん患者に対する薬物療法には、がんを標的としたがんの薬物療法（抗がん薬、分子標的薬、内分泌治療薬など）、がんの薬物療法を安全かつ苦痛なく進めるための支持療法、がんによる苦痛の緩和を目的にした緩和薬物療法、そしてがん患者が抱える様々な合併症に対する薬物療法がある（図3）。患者の病態や病期、治療に対する価値観などを総合的に勘案した上で、これらがバランスよく実施される必要があり、薬剤師の積極的な関与が望まれる。その中で特に薬物相互作用に対する薬剤師の視点は大変重要である。

### 2. 抗がん薬・内分泌治療薬と支持療法の薬物相互作用

#### (1) 抗がん薬

抗がん薬が薬物代謝酵素の活性に影響を与える例として、フルオロウラシル系薬物による CYP2C9 の阻害が知られているが、精神神経用薬の中でフルオロウラシル系薬物との相互作用に関する報告は見当たらない。

精神神経用薬による代謝活性の変動が抗がん薬の薬物動態に与える影響については、現時点で明らかな報告はない。

#### (2) 内分泌療法

乳癌の内分泌療法に用いられるタモキシフェンは CYP2D6 の基質であることがわかっている。タモキシフェン投与時の副作用として hot-flash などの更年期症状

が知られている。パロキセチンがタモキシフェンによる hot-flash を防止することから、その原因を明らかにするために検討が行われた。その結果、タモキシフェンの代謝に CYP2D6 が関与しており、体内でより活性の高い活性代謝物の endoxifen に代謝されるが、パロキセチンが CYP2D6 を阻害することによって endoxifen の生成を抑えることが明らかとなった(図2)<sup>12</sup>。さらに、パロキセチンを併用したタモキシフェン服用患者では、パロキセチンを併用しなかった患者と比較して、乳癌の予後が明らかに悪いことが示されており<sup>13</sup>、基本的に両者の併用は避けるべきであると考えられる。

### **(3) 支持療法と精神神経用薬との薬物相互作用**

#### **① 悪心嘔吐予防薬**

がん化学療法時の悪心嘔吐予防には、セロトニン受容体(5-HT<sub>3</sub>)拮抗薬、グルココルチコイド、ニューロキニン1(NK<sub>1</sub>)拮抗薬、ドパミン D<sub>2</sub> 受容体拮抗薬、抗不安薬などが主に用いられる。

NK<sub>1</sub> 拮抗薬であるアプレピタント、およびそのプロドラッグであるホスアプレピタントは CYP3A4 の阻害作用および CYP2C9 の誘導作用を有している。ミダゾラムは CYP3A4 によって代謝されることが知られており、アプレピタントの併用によって静脈内投与したミダゾラムの AUC を約 1.5 倍に増加させることが報告されている<sup>14</sup>。ベンゾジアゼピン系薬物の多くが CYP3A4 により代謝されるため、併用時には注意深く観察することが必要である。アプレピタントの CYP2C9 誘導作用については抗凝固薬であるワルファリンとの薬物相互作用がよく知られているが、精神神経用薬との薬物相互作用については現在のところ明らかなものは報告されていない。

グルココルチコイドには不眠やうつ状態など精神神経学的な副作用が知られており、これらの症状に対して治療中の患者では症状悪化に注意が必要と思われる。また、グルココルチコイドは血糖上昇作用を有し、糖尿病発症の誘引となることか

ら、類似のリスクが懸念される非定型抗精神病薬との併用時には血糖値のモニタリングが望ましいと考える。

## ② 感染症治療薬

がん患者は化学療法に伴う骨髄抑制、栄養状態の悪化など様々な要因によって易感染状態にある。したがって、感染症の予防あるいは治療目的で薬物療法が行われる機会も多い。がん患者の感染症治療において、臨床で使用される機会が多く、薬物相互作用の観点から特に重要な薬物である、アゾール系抗真菌薬、マクロライド系薬物、フルオロキノロン系薬物について、精神神経用薬との関係について以下に述べる。

アゾール系抗真菌薬は CYP の阻害薬として有名である。イトラコナゾール、ボリコナゾール、ミコナゾール、フルコナゾールは CYP3A4 の阻害剤であり、さらに、ボリコナゾールとフルコナゾールは CYP2C19 の阻害剤でもあり、ベンゾジアゼピン系薬剤やセルトラリン、エスシタロプラムなどの SSRI、そして、ブロナンセリンやクエチアピンといった抗精神病薬との併用に注意が必要である。これらの精神神経用薬を使用中の患者では、可能であればアゾール系抗真菌薬の投与を避け、ミカファングイン、アムホテリシンBなど他剤による治療を検討すべきである。

マクロライド系抗菌薬のうちエリスロマイシンやクラリスロマイシンは CYP3A4 と P-糖タンパク質の阻害剤である。ベンゾジアゼピン系薬物の作用増強・作用時間の延長が予想される。また、クラリスロマイシンとクエチアピンの併用により、クエチアピンの血中濃度上昇を来した症例が報告されている<sup>15</sup>。また、シプロフロキサシンは CYP1A2 の阻害薬として知られている。CYP1A2 はラメルテオンやデュロキシエチンの代謝に関与しており、これらの薬物の血中濃度を上昇させる可能性があるため併用時には十分な注意が必要である。このような相互作用の可能性がある場合には、抗菌スペクトルを考慮した上で他の抗菌薬を選択するべきである。

### 3. 疼痛緩和の薬物療法と精神神経用薬との薬物相互作用

臨床で使用頻度の高いオピオイドであるオキシコドンの代謝には CYP3A4 と CYP2D6 が関与している。薬物動態試験の結果によると、CYP2D6 阻害薬であるパロキセチンを併用した場合、オキシコドンの代謝物である oxymorphone の AUC 低下は認められたものの、オキシコドン自体の血中濃度に大きな変化は見られず、薬理作用にも影響がなかったことが報告されている<sup>16</sup>。

フェンタニルは CYP3A4 で代謝され、肝血流依存型の薬物である。薬物代謝に関する相互作用は起こりにくいと予想されるが、血中濃度の上昇によって呼吸抑制を起こしやすいため、注意が必要である。

トラマドールは CYP2D6 により代謝されるため、パロキセチンなどの CYP2D6 阻害薬との併用により薬物動態や薬理効果が変化することが報告されており<sup>17</sup>、併用時には適切なモニタリングが必要である。

セレコキシブはがん患者にも使用頻度が高い鎮痛薬であるが、CYP2D6 の阻害作用を有することが知られている。現在までにセレコキシブと精神神経用薬との間で薬物動態学的な相互作用の報告は見受けられないが、抗炎症作用を介して抗精神病薬の治療効果を高める可能性が報告されている<sup>18</sup>。

## ■ まとめ

がん患者の薬物療法には抗がん薬、支持療法、症状緩和など多くの薬物が併用される。また、がん患者の薬物療法を考えると、本稿で述べたようながんの薬物療法や緩和ケアといった専門領域のほかに、患者が抱えている様々な合併症を念頭に置いた対応が必要である。多くの専門家によるチーム医療が進められる中、薬物相互作用について薬剤師が責任をもって関与することは大変重要であると考え。



## 引用文献

1. 高折修二、福田英臣、赤池昭紀、石井邦雄・監訳:グッドマン・ギルマン薬理書 薬物療法の基礎と臨床 第11版. 廣川書店, 2007
2. Kudo Y, et al: Phase I study of zolpidem—single and multiple dose studies. *J Clin Ther Med*, 6: 651-675. 1990
3. Crouch DJ, et al: Quantitation of alprazolam and alpha-hydroxyalprazolam in human plasma using liquid chromatography electrospray ionization MS-MS. *J Anal Toxicol*, 23: 479-85. 1999
4. Klotz U, et al: Pharmacokinetics and plasma binding of diazepam in man, dog, rabbit, guinea pig and rat. *J Pharmacol Exp Ther*, 199: 67-73. 1976
5. Deguchi T, et al: Human Pharmacokinetic Prediction of UDP-Glucuronosyltransferase Substrates with an Animal Scale-Up Approach. *Drug Metab Dispos*, 39: 820-829. 2011
6. Maguire KP, et al: Blood/plasma distribution ratios of psychotropic drugs. *Clin Chem*, 26: 1624-1625. 1980
7. Dubois-JP, et al: Measurement of clomipramine, N-desmethyl-clomipramine, imipramine, and dehydroimipramine in biological fluids by selective ion monitoring, and pharmacokinetics of clomipramine. *Clin Chem*, 22: 892-7. 1976
8. Obach RS: Prediction of human clearance of twenty-nine drugs from hepatic microsomal intrinsic clearance data: An examination of in vitro half-life approach and nonspecific binding to microsomes. *Drug Metab. Dispos*, 27: 1350-1359. 1999
9. Fisher-DS, et al: Plasma, oral fluid, and whole-blood distribution of antipsychotics and metabolites in clinical samples. *Ther Drug Monit*, 35: 345-351. 2013
10. Olubodun JO, et al: Pharmacokinetic properties of zolpidem in elderly and young adults: possible modulation by testosterone in men. *Br J Clin Pharmacol*, 56: 297-304. 2003
11. Spina E, et al: Clinically relevant pharmacokinetic drug interactions with second-generation antidepressants: An update. *Clin Ther*, 30: 1206-1227. 2008
12. Stearns V, et al: Active tamoxifen metabolite plasma concentrations after coadministration of tamoxifen and the selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine. *J Natl Cancer Inst*, 95 23: 1758-1764. 2003
13. Kelly CM, et al: Selective serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in women receiving tamoxifen: a population based cohort study. *BMJ*, 340: c693. Published online 2010 February 8. doi:10.1136/bmj.c693 2010
14. Majumdar AK, et al: Effect of aprepitant on the pharmacokinetics of intravenous midazolam. *J Clin Pharmacol*, 47: 744-50. 2007

15. Schulz-Du Bois C, et al: Major increase of quetiapine steady-state plasma concentration following co-administration of clarithromycin: confirmation of the pharmacokinetic interaction potential of quetiapine. *Pharmacopsychiatry*, 41: 258–9. 2008
16. Grönlund J, et al: Exposure to oral oxycodone is increased by concomitant inhibition of CYP2D6 and 3A4 pathways, but not by inhibition of CYP2D6 alone. *Br J Clin Pharmacol*, 70: 78–87. 2010
17. Laugesen S, et al: Paroxetine, a cytochrome P450 2D6 inhibitor, diminishes the stereoselective O-demethylation and reduces the hypoalgesic effect of tramadol. *Clin Pharmacol Ther*, 77: 312–23. 2005
18. Müller N, et al: Beneficial antipsychotic effects of celecoxib add-on therapy compared to risperidone alone in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 159: 1029–34. 2002